

REVIEW (POSTGRADUATE EDUCATION)



Endokrynologia Polska
Volume/Tom 71; Number/Numer 5/2020
ISSN 0423-104X

Opinia ekspertów dotycząca stosowania płynnej postaci lewotyroksyny oraz nowego preparatu Tirosint SOL u chorych na niedoczynność tarczycy

Małgorzata Gietka-Czernel¹, Alicja Hubalewska-Dydejczyk², Beata Kos-Kudła³, Andrzej Lewiński^{4, 5}, Marek Ruchała⁶, Anelli Syrenicz⁷, Wojciech Zgliczyński¹

¹Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

²Oddział Kliniczny Endokrynologii i Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

³Oddział Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. Gibińskiego, Katowice

⁴Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Instytut Matki Polki

⁵Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

⁶Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Poznań

⁷Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

Autorzy są prezesami lub członkami towarzystw: Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego, Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy.

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Małgorzata Gietka-Czernel, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Beata Kos-Kudła, Andrzej Lewiński, Marek Ruchała, Anelli Syrenicz, Wojciech Zgliczyński. *Expert opinion on liquid L-thyroxine usage in hypothyroid patients and new liquid thyroxine formulation — Tirosint SOL*. Endokrynol Pol 2020; 71 (5): 441–452. Należy cytować wersję pierwotną. Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 451–452

Streszczenie

Niedoczynność tarczycy należy do częstych chorób endokrynnych: w postaci subklinicznej występuje w 3–15% dorosłej populacji, a w postaci jawnej odsetek ten wynosi 0,3–0,8%. Podstawą leczenia jest monoterapia lewotyroksyną (LT4), której postać doustna jest dostępna w tabletkach, miękkich kapsułkach żelowych i płynnym roztworze. Postać płynna leku jest wytwarzana jako roztwór LT4 w 85% glicerolu i 96% etanolu i jako wodny roztwór LT4 i glicerolu, który pod nazwą Tirosint SOL został w 2017 r. zaaprobowany przez amerykańską *Food and Drug Administration* (FDA). W celu oceny przydatności klinicznej płynnej LT4 przeprowadzono przegląd literatury, uwzględniając trzy bazy danych: PubMed/MEDLINE, Scopus i Embase. Znalezione 403 artykuły, z których do dalszej analizy zakwalifikowano 23 prace prospektywne i 2 retrospektywne. Przeprowadzono również analizę kilku opisów przypadków szczególnych sytuacji klinicznych. Na podstawie przeglądu literatury stwierdzono, że u pacjentów z zaburzeniami wchłaniania spowodowanymi przez interferujące choroby, leki i po operacjach bariatrycznych płynna postać LT4 była bardziej skuteczna niż lek w formie tabletek. Lepsze właściwości farmakokinetyczne płynnej postaci LT4 potwierdziły także badania u chorych bez zaburzeń wchłaniania: po zastąpieniu LT4 w tabletkach równoważną dawką płynnej LT4 uzyskano lepszą kontrolę hormonalną i zmniejszono częstotliwość oznaczeń TSH. Płynna LT4 okazała się jednakowo skuteczna, zarówno kiedy była zażywana w trakcie śniadania, jak i przed śniadaniem. W grupie pacjentów odżywianych przez zgłębnik dojelitowy podanie płynnej LT4 nie wymagało przerwy w karmieniu. Analiza stosowania płynnej LT4 w wybranych grupach pacjentów: u noworodków, kobiet ciężarnych i osób starszych, potwierdziła jej skuteczność i bezpieczeństwo. Należy podkreślić, że u noworodków częściej obserwowano supresję hormonu tyreotropowego (TSH), co nakazuje szczególną ostrożność przy stosowaniu płynnej postaci LT4 w tej grupie chorych.

Podsumowując: na podstawie przeglądu dostępnej literatury stwierdzono, że płynna postać LT4 jest szczególnie korzystna u chorych z zaburzeniami wchłaniania i będących w ciężkim stanie, ale wydaje się również bardzo obiecującą opcją w codziennej praktyce endokrynologicznej. Brak zawartości etanolu w preparacie Tirosint SOL czyni ten preparat szczególnie atrakcyjnym. (Endokrynol Pol 2020; 71 (5): 453–465)

Słowa kluczowe: niedoczynność tarczycy; płynna lewotyroksyna; Tirosint SOL

Wstęp

Niedoczynność tarczycy jest jedną z najczęstszych chorób układu dokrewnego. Jej postać subkliniczna, w przebiegu której stwierdza się zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) przy prawidłowym stężeniu wolnej tyroksyny (fT4, *free thyroxine*), dotyka 3–15% populacji dorosłych [1]. Częstość występowania jawnej niedoczynności tarczycy, charakteryzującej się zwiększonym stężeniem TSH w surowicy i zmniejszonym stężeniem całkowitej lub wolnej tyroksyny w surowicy, wynosi w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej i krajach europejskich 0,3–0,8% [2, 3]. Zwiększeniu zapadalności na niedoczynność tarczycy sprzyjają: wiek, płeć żeńska, rasa biała oraz nieoptymalna (niewystarczająca lub nadmierna) podaż jodu. Główną przyczyną występowania tej choroby na świecie jest wprowadzenie niedobór jodu, ale w krajach z wystarczającą podażą tego pierwiastka jest ona najczęściej spowodowana przewlekłym autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy (zapalenie tarczycy Hashimoto) lub jatrogennym następstwem takich działań, jak leczenie jodem radioaktywnym, tyreoidektomia lub stosowanie niektórych leków: amiodaronu, litu, interferonu α , inhibitorów kinazy tyrozynowej i inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego [4, 5]. Niedoczynność tarczycy pochodzenia centralnego, wywołaną niedoborem podwzgórzowego hormonu uwalniającego tyreotropinę (TRH, *thyrotropin releasing hormone*) lub niedoborem TSH, obserwuje się u 1% chorych. Może być ona spowodowana rozwojem guza przysadki lub podwzgórza, chorobami zapalnymi i ziarniniakowymi, martwicą krwotoczną, urazowym uszkodzeniem mózgu lub leczeniem chirurgicznym i radioterapią [6]. Wszyscy chorzy, u których rozpoznano jawną niedoczynność tarczycy lub zaawansowaną subkliniczną niedoczynność tarczycy (stężenie TSH ≥ 10 mJ.m./l według wytycznych europejskich lub TSH > 10 mJ.m./l według wytycznych amerykańskich), wymagają leczenia [7–9]. Wyniki randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną (RCT, *randomised clinical trials*) i metaanaliz wyraźnie wykazały zwiększone ryzyko występowania chorób układu sercowo-naczyniowego i śmiertelności oraz rozwoju jawnej postaci niedoczynności tarczycy towarzyszące stężeniom TSH ≥ 10 mJ.m./l [10, 11]. Kontrowersje budzi postępowanie u chorych na łagodne formy subklinicznej niedoczynności tarczycy, u których stężenia TSH przekraczają górną granicę wartości prawidłowych i są mniejsze niż 10 mJ.m./l, ponieważ wyniki RCT nie ujawniły korzyści związanych z leczeniem w tej grupie pacjentów. Wytyczne przyjęte w Stanach Zjednoczonych i Europie zalecają włączenie leczenia u chorych z objawami, będących w wieku poniżej

65–70 lat, z wykrytymi przeciwciałami przeciw tyreoperoksydazie (TPOAb, *thyroid peroxidase antibodies*), ze współistnieniem miażdżycy układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca lub obciążonych ryzykiem wystąpienia tych schorzeń, w tym osób z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i dyslipidemią [7, 9].

Metody leczenia chorych na niedoczynność tarczycy

Podstawowym sposobem leczenia chorych na niedoczynność tarczycy jest monoterapia zastępcza lewotyroksyną (LT4, *levothyroxine*). Inne metody to: podawanie liotyroniny (LT3, *liothyronine*), leczenie skojarzone LT4 i LT3 lub stosowanie suchych wyciągów z tarczycy. Towarzystwa endokrynologiczne nie zalecają rutynowego wykorzystywania dwóch pierwszych sposobów leczenia ze względu na brak dostępnych preparatów o przedłużonym uwalnianiu T3 zapewniających odpowiednią substytucję hormonu, większy niż w warunkach fizjologicznych stosunek ilości T3 do T4 w preparatach złożonych wynoszący 1:4; 1:5 lub 1:10 w porównaniu ze stosunkiem 1:14, w jakim hormony są wydzielane przez zdrową tarczycę, a także nieznane odległe bezpieczeństwo takiego postępowania [7, 9, 12, 13]. Stwierdzono natomiast korzystny wpływ monoterapii LT3 na zmniejszenie masy ciała i profil lipidowy w porównaniu z działaniem monoterapii LT4 [14]. Przypuszcza się również, że u nosicieli homozygotycznego polimorfizmu Thr92Ala genu D2, który występuje stosunkowo powszechnie (u 12–36% populacji), aktywność dejodynazy typu 2 (DIO2) może być mniejsza, pacjenci ci mogą także cechować się zmniejszonym stężeniem T3 w tkankach [15, 16]. Suche wyciągi z tarczycy są uzyskiwane z tarczycy świńskiej lub bydłej i zawierają wszystkie produkty gruczołu tarczowego, w tym T3, dijdodotyroninę, monojodotyroninę oraz związki dekarboksylowane znane jako tyronaminy. W wyrównywaniu niedoczynności tarczycy nie zaleca się wykorzystywania wyciągów z tarczycy zwierzęcej ze względu na dawki T3 przekraczające wartości fizjologiczne (stosunek T3:T4 1:4,2), wahania stężeń T3 podobne jak w preparatach syntetycznych zawierających T3 oraz zagrożenia wynikające z ich stosowania, takie jak możliwość wywołania odpowiedzi immunologicznej oraz szkodliwe działanie na serce i kości. Spośród wyżej wymienionych preparatów hormonalnych u kobiet ciężarnych dopuszcza się jedynie stosowanie LT4 w monoterapii, ponieważ odpowiednia podaż tyroksyny matce warunkuje prawidłowy rozwój somatyczny i intelektualny dziecka. Towarzystwa endokrynologiczne zalecają monoterapię LT4 jako leczenie z wyboru chorych na niedoczynność tarczycy z uwagi na jej skuteczność, bezpieczeństwo

stosowania i niewielki koszt. Na początku XX wieku wyizolowano LT4 i dokonano jej syntezy, po czym w latach 70. ubiegłego stulecia LT4 zaczęła zastępować dotychczasowe podawanie suchych wyciągów z tarczycy. Obecnie LT4 stała się drugim najczęściej przepisywanym lekiem w Stanach Zjednoczonych, a trzecim w Wielkiej Brytanii. Stosowanie LT4 w monoterapii uzasadnia fakt, że tyroksyna jest głównym hormonem wytwarzanym przez tarczycę, podczas gdy około 80% dziennej produkcji trijodotyroniny powstaje w następstwie konwersji T4 przez DIO2 i dejodynazę typu 1 (DIO1) w tkankach obwodowych, a tylko 20% T3 pochodzi bezpośrednio z tarczycy. Syntetyczna LT4 jest identyczna z hormonem naturalnym, a dzięki długiemu okresowi półtrwania, wynoszącemu około 6–9 dni (średnio 7 dni), podawanie jej raz na dobę wystarcza do utrzymania stabilnego stężenia w surowicy. Obwodowe odjodowanie T4 umożliwia utrzymanie prawidłowego stężenia T3 w surowicy u większości chorych. Opisane właściwości LT4 pozwalają na osiągnięcie trzech głównych celów terapii zastępczej, którymi są: ustąpienie objawów niedoczynności tarczycy, normalizacja stężenia TSH i hormonów tarczycy w surowicy oraz uniknięcie przedawkowania leku [17]. Obecnie na rynku jest dostępnych kilka postaci doustnych leków oryginalnych i generycznych zawierających LT4, w tym tabletki, miękkie kapsułki żelowe oraz preparaty płynne. Tabletki zawierają sól sodową LT4 i nieaktywne substancje pomocnicze, takie jak: celuloza, laktoza, skrobia pszenna, stearynian magnezu, talk i wiele innych, które wpływają na stabilność i dostępność biologiczną tej postaci leku. Miękkie kapsułki żelowe składają się z LT4 rozpuszczonej w glicerynie otoczonej żelową powłoką. Preparaty płynne zawierają LT4 rozpuszczoną w mieszaninie oczyszczonej wody i glicerolu lub w 85% glicerolu i 96% etanolu. Lewotyroksynę w postaci tabletek stosuje się doustnie raz na dobę na czczo, zazwyczaj rano, 30–60 min przed śniadaniem [wytyczne *American Thyroid Association* (ATA) z 2014 r. zalecają godzinny odstęp] lub wieczorem, co najmniej 3 godziny po ostatnim posiłku. Chorym niestosującym się do zaleceń lekarskich można zaproponować schemat dawkowania LT4 raz lub dwa razy w tygodniu. W terapii zastępczej u chorych z atyreozą wykorzystuje się na ogół dawki wynoszące 1,6–1,8 $\mu\text{g/kg}$ mc., niektóre obserwacje świadczą jednak, że w celu uzyskania stężenia TSH wynoszącego 0,5–2,5 mJ.m./l może wystarczyć dawka 1,3 $\mu\text{g/kg}$ mc., jeśli LT4 podaje się na godzinę przed porannym posiłkiem. Proces wchłaniania LT4 w przewodzie pokarmowym polega kolejno na rozpadzie i rozpuszczeniu tabletki, uwolnieniu natywnej T4 w żołądku pod wpływem fizjologicznego pH oraz wchłanianiu hormonu w dwunastnicy i jelicie cienkim. Skuteczne wchłanianie LT4 w jelitach, następujące

w około 10–20% w dwunastnicy, 20–43% w jelicie czczym i 10–35% w jelicie krętym, jest uwarunkowane występowaniem hormonu w roztworze wodnym. Wchłanianie LT4 w przewodzie pokarmowym to aktywny transport zależny od energii, możliwy dzięki rodzinie transporterów kwasów monokarboksylowych (MCT, *monocarboxylate transporters*) — MCT8, MCT10, polipeptydom transportującym aniony organiczne (OATP, *organic anion transporting polypeptide*) — OATP1A2, OATP4A1, OATP2B1, nadrodzinie transporterów ABC (transporterów kasetowych wiążących ATP) oraz rodzinie transporterów aminokwasów obojętnych [18]. Pewne stany, np. ciąża, mogą utrudniać biologiczną dostępność LT4, ponieważ zwiększone stężenie progesteronu w surowicy spowalnia motorykę żołądka i jelit. Jelitowe wchłanianie LT4 jest również ograniczone u osób w podeszłym wieku, a także w przebiegu niektórych chorób, w następstwie działania niektórych składników żywności i leków, zwłaszcza wpływających na pH żołądka i motorykę przewodu pokarmowego lub powodujących zapalenie błony śluzowej jelit, a także po operacjach bariatrycznych (tab. 1). Udokumentowano też niekorzystny wpływ zmiany w składzie mikrobioty jelitowej (dysbiozy) na krążenie jelitowo-wątrobowe hormonów tarczycy [19, 20]. Lewotyroksyna podawana w postaci tabletek wchłania się z przewodu pokarmowego w około 60–80%. Szacuje się, że 20–50% chorych leczonych LT4 w dawce 1,6–1,8 $\mu\text{g/kg}$ mc. nie wykazuje pełnej biochemicznej lub klinicznej odpowiedzi na działanie leku. Mogą się do tego przyczynić: nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz interakcje ze składnikami żywności lub lekami.

Płynna postać lewotyroksyny — przegląd piśmiennictwa

Płynną postać LT4 wprowadzono do praktyki klinicznej przed kilkunastu laty. Obecnie jest ona dostępna w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej i kilku krajach europejskich. Preparaty LT4 były początkowo roztworem leku w mieszaninie 85% glicerolu oraz 96% etanolu i wytwarzano je w postaci kropli lub fiolek zawierających pojedynczą dawkę. Ostatnio jednak wprowadzono nowy preparat, Tirosint SOL, w postaci roztworu doustnego złożonego z soli sodowej LT4 rozpuszczonej w mieszaninie oczyszczonej wody i glicerolu [21]. W 2017 r. Tirosint SOL został zatwierdzony przez amerykańską *Food and Drug Administration* (FDA) do stosowania w terapii zastępczej u chorych na niedoczynność tarczycy oraz w terapii supresyjnej u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy (ZRT). Lek jest wytwarzany w Szwajcarii w 12 dawkach zawierających 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150,

Tabela 1. Produkty spożywcze, leki, choroby i procedury medyczne powodujące zaburzenia wchłaniania tabletek lewotyroksyny (LT4)

Zaburzenia wchłaniania LT4	Choroby	Leki i produkty spożywcze	Procedury medyczne
Przyczyny żołądkowe	Zapalenie błony śluzowej żołądka wywołane przez <i>Helicobacter pylori</i>	Inhibitory pompy protonowej	
	Zapalenie błony śluzowej odźwiernika (<i>antritis</i>)	Węglan, cytrynian, octan wapnia	Rękawowa resekcja żołądka
	Uogólnione zapalenie błony śluzowej żołądka	Sukralfat	Założenie opaski żołądkowej
	Zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka	Wodorotlenek glinu	
	Zaburzenia opróżniania żołądka (<i>gastroparesis</i>)	Mleko	
Przyczyny jelitowe		Papaja	
		Siarczan żelaza (III)	
		Simetykon	
		Orlistat	
		Raloksyfen	
		β -adrenolityki	
		Sekwestranty kwasów żółciowych	
	Nietolerancja laktozy	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Zespół krótkiego jelita
	Celiakia	Cyprofloksacyna	Operacja ominięcia żołądkowo-jelitowego na pętli Roux (RYGB)
	Zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego	Inhibitory kinazy tyrozynowej	
	Tłuszczowa biegunka trzustkowa	Sukralfat	
	Choroby pasożytnicze: <i>Giardia lamblia</i> , wiciowce	Wodorotlenek glinu	
	Zaburzenia motoryczne	Pikolinian chromu	Wyłączenie żółciowo-trzustkowe
		Mleko	
		Papaja	
		Sok grejpfrutowy	
		Kawa	
		Soja	
		Błonnik	

175 i 200 μg LT4, zapakowanych w polietylenowe ampułki. Wyniki badania przeprowadzonego z udziałem 84 osób zdrowych, porównującego farmakokinetykę LT4 w postaci płynnej (na bazie alkoholu), miękkich kapsułek żelowych oraz tabletek, wykazały biologiczną równowagę preparatów, ale postać płynna LT4 cechowała się szybszym początkiem wchłaniania: większe pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w czasie od 0 do 2 godzin ($99,1 \pm 22,7$ vs. $64,4 \pm 24,4$ vs. $68,4 \pm 32,8$ $\text{ng} \cdot \text{h}/\text{ml}$) i krótszy o około 30 minut czas potrzebny do osiągnięcia stężenia maksymalnego [22]. Szybsze wchłanianie płynnej LT4 do krwiobiegu może wynikać z pominięcia fazy rozpadu i rozpuszczania leku w żołądku. Niektórzy autorzy sugerują również, że preparat zawierający alkoholowy roztwór LT4 może być częściowo wchłaniany przez dobrze unaczynioną błonę śluzową jamy ustnej [23, 24].

W celu oceny przydatności klinicznej płynnych preparatów LT4 przeprowadzono systematyczny

przegląd doniesień poświęconych stosowaniu płynnej tyroksyny, płynnej LT4, roztworu doustnego tyroksyny i roztworu doustnego LT4, zgromadzonych w trzech bazach danych: PubMed/MEDLINE, Scopus oraz Embase. Ostatnie wyszukiwanie odbyło się 15 czerwca 2020 r. Nie zastosowano żadnych ograniczeń co do daty publikacji. Odnaleziono 405 artykułów, a do dalszej analizy włączono jedynie badania prospektywne przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 osób i przedstawiające pełne dane. Ostatecznie kryteria włączenia spełniły 23 prace oryginalne. W analizie uwzględniono pojedyncze badanie retrospektywne przeprowadzone wśród ciężarnych ze względu na brak danych pochodzących z obserwacji prospektywnych w tej grupie chorych. Włączono również pojedyncze retrospektywne badanie populacyjne z udziałem 56 354 chorych, porównujące skuteczność preparatów LT4 w postaci płynnej i w formie tabletek. W tak zgromadzonym piśmiennictwie przeanalizowano wyniki stosowania w codziennej

praktyce klinicznej płynnej LT4, przyjmowanej na czczo lub w trakcie posiłku, u chorych z zaburzeniami wchłaniania i bez nich, a także osobno w populacjach dzieci, kobiet ciężarnych i osób w podeszłym wieku. Na koniec przedstawiono opisy kilku przypadków chorych w sytuacjach rzadko obserwowanych w praktyce klinicznej, takich jak: niedoczynność tarczycy pochodzenia centralnego, współistnienie niedoczynności tarczycy z marskością wątroby, nietolerancja laktozy lub konieczność żywienia dojelitowego.

Porównanie skuteczności działania lewotyroksyny w postaci płynnej i tabletek u chorych bez zaburzeń wchłaniania i niestosujących leków zaburzających wchłanianie lewotyroksyny po zmianie tabletek na płynną postać leku w tej samej dawce

Analizę przeprowadzono wśród chorych na niedoczynność tarczycy stosujących terapię zastępczą oraz u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy (ZRT) poddanych terapii supresyjnej.

Wyłoniono cztery badania prospektywne przeprowadzone z udziałem 200 chorych na niedoczynność tarczycy oceniające wyniki terapii zastępczej płynną LT4 oraz pojedyncze badanie populacyjne, podczas którego 56 354 chorych leczono LT4 głównie z powodu niedoczynności tarczycy i wola nietoksycznego [25–29].

Wyniki trzech spośród czterech badań prospektywnych, w których uczestniczyło 185 osób, wykazały, że zamiana tabletek na płynną LT4 zwiększała skuteczność leczenia. Tylko w jednym badaniu w grupie 15 chorych nie stwierdzono różnicy w stężeniu TSH między stosowaniem LT4 w formie tabletek a płynną postacią [26]. W badaniu populacyjnym, przeprowadzonym z udziałem 56 354 chorych przyjmujących LT4, Ferrara i wsp. obserwowali rzadszą konieczność oznaczania stężenia TSH u chorych, u których zamieniono LT4 w tabletkach na postać płynną [28].

Trzy badania poświęcono porównaniu skuteczności działania LT4 stosowanej w płynie lub w tabletkach w leczeniu supresyjnym 266 chorych na ZRT [30–32]. Dwa z nich, w których uczestniczyło 207 chorych, były randomizowanymi badaniami prospektywnymi. Uzyskane w nich wyniki ujawniły, że w porównaniu z tabletkami stosowanie płynnej LT4 zapewniało lepszą kontrolę stężenia TSH i sprawiło, że w znacznie większej grupie chorych na ZRT stężenia TSH utrzymywały się w zakresach zalecanych przez ATA, a wahania wartości tych stężeń były mniejsze [31, 32]. Natomiast w niewielkim badaniu z udziałem 59 osób Giusti i wsp. nie stwierdzili żadnych różnic w stężeniach TSH i hormonów tarczycy między grupami stosującymi LT4 w tabletkach lub w płynie [30]. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Porównanie skuteczności działania lewotyroksyny (LT4) w postaci płynnej i tabletek u chorych bez zaburzeń wchłaniania oraz niestosujących leków zaburzających wchłanianie lewotyroksyny w randomizowanych badaniach klinicznych lub po zmianie formy podania leku z tabletek na płynną postać w równoważnej dawce

Charakterystyka badania	Pierwszy autor, rok opublikowania	Liczba chorych	Opis badania	Wyniki
Lewotyroksyna w leczeniu zastępczym				
Prospektywne	Fallahi i wsp., 2016 [25]	141	U chorych na niedoczynność tarczycy, bez zaburzeń wchłaniania i niestosującym leków zaburzających wchłanianie LT4 zamieniono formę podania leku z tabletek na postać płynną LT4 stosowaną 30 min przed śniadaniem. Stężenia TSH, fT4 i fT3 oznaczono po 1–3 i 5–7 miesiącach od zmiany postaci leku	Podczas pierwszej ($p < 0,05$) i drugiej ($p < 0,01$) kontroli stwierdzono znamienne zmniejszenie stężenia TSH. Stężenia fT4 i fT3 nie zmieniły się istotnie U chorych na niedoczynność tarczycy i niemających zaburzeń wchłaniania płynna forma LT4 okazała się skuteczniejsza od tabletek
Prospektywne	Ribichini i wsp., 2017 [26]	15	Chorych na niedoczynność tarczycy z objawami dyspeptycznymi, bez zmian w żołądku w badaniu endoskopowym, leczono przez 6 miesięcy LT4 w tabletkach lub w postaci płynnej w równoważnej dawce	Nie stwierdzono żadnej różnicy w stężeniach TSH między leczeniem płynną LT4 a tabletkami
Prospektywne, w układzie naprzemiennym	Fallahi i wsp., 2017 [27]	21	U chorych ze zwiększonym stężeniem TSH stosujących LT4 w formie tabletek zamieniono postać leku na płynną w równoważnej dawce podawaną 30 min przed śniadaniem. Po 2 miesiącach, gdy stężenie TSH powróciło do normy, ponownie zamieniono postać leku na tabletki	Po zmianie preparatu na płynną LT4 stężenie TSH powróciło do normy u większości chorych, po czym ponownie zwiększyło się po powtórным zastosowaniu tabletek. Płynna LT4 była skuteczniejsza od tabletek

Tabela 2. Porównanie skuteczności działania lewotyroksyny (LT4) w postaci płynnej i tabletek u chorych bez zaburzeń wchłaniania oraz niestosujących leków zaburzających wchłanianie lewotyroksyny w randomizowanych badaniach klinicznych lub po zmianie formy podania leku z tabletek na płynną postać w równoważnej dawce

Charakterystyka badania	Pierwszy autor, rok opublikowania	Liczba chorych	Opis badania	Wyniki
Retrospektywne, populacyjne	Ferrara i wsp., 2017 [28]	56 354	Dane uzyskano z bazy danych lokalnej placówki ochrony zdrowia. Zgromadzono dane dotyczące wszystkich chorych, którzy w latach 2009–2015 otrzymali co najmniej jedną receptę na LT4. Uwzględniono chorych, u których zamieniono preparat LT4 w tabletkach na postać płynną i sprawdzono częstość wykonywania oznaczeń TSH w ciągu 2 lat przed i po zmianie postaci leku	U chorych, u których tabletki LT4 zamieniono na postać płynną leku, zmniejszyła się częstość oznaczeń stężenia TSH
Prospektywne	Benvenga i wsp., 2019 [29]	23	Chorych na niedoczynność tarczycy bez zaburzeń wchłaniania i niestosujących leków zaburzających wchłanianie LT4 leczono preparatami LT4 w 3 postaciach: tabletkami przez 14 miesięcy, postacią płynną przez 9 miesięcy i miękkimi kapsułkami żelowymi przez 10 miesięcy. Po każdej fazie leczenia oznaczano stężenie TSH	W porównaniu z leczeniem tabletkami, podawanie LT4 w postaci płynnej lub miękkich kapsułek żelowych bardziej zmniejszało stężenie TSH ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono różnic w działaniu między postacią płynną a miękkimi kapsułkami żelowymi. Biodostępność LT4 podawanej w płynie lub w postaci miękkich kapsułek żelowych była lepsza niż biodostępność tabletek
Lewotyroksyna w leczeniu supresyjnym				
Prospektywne	Giusti i wsp., 2014 [30]	59	U chorych leczonych LT4 z powodu ZRT zamieniono tabletki na postać płynną leku. Oznaczano stężenia TSH, fT4 i fT3	Między grupami nie stwierdzono żadnych różnic w stężeniach TSH ani hormonów tarczycy
Prospektywne randomizowane	Capelli i wsp., 2017 [31]	102	Chorych na ZRT obciążonych niewielkim ryzykiem (ATA 2009) przydzielono losowo 1:1 do grupy otrzymującej tabletki z LT4 lub do grupy otrzymującej płynną LT4. Stężenie TSH oznaczono po 8–12 miesiącach i ponownie po 12 miesiącach	Przy pierwszym pomiarze kontrolnym między grupami nie stwierdzono różnicy w stężeniu TSH, ale druga kontrola wykazała wyższe stężenia TSH w grupie otrzymującej tabletki ($p < 0,045$). W porównaniu z leczeniem tabletkami stosowanie płynnej LT4 znamienne zwiększyło liczbę chorych z ZRT, u których stężenia TSH utrzymywały się w zakresach zalecanych przez ATA i powodowało mniejsze wahania stężeń TSH
Prospektywne randomizowane	Fallahi i wsp., 2018 [32]	105	Chorych na ZRT przydzielono losowo do jednej z 2 grup: otrzymującej płynną LT4 ($n = 52$) lub tabletki z LT4 ($n = 53$). W każdej grupie dawka LT4 była taka sama: $1,5 \mu\text{g/kg mc.}/24 \text{ h}$. Stężenia TSH, fT4 i fT3 oznaczono po 6 i 12 tygodniach	Podczas pierwszej ($p < 0,05$) i drugiej ($p < 0,01$) kontroli w grupie stosującej płynną LT4 stwierdzono znamienne mniejsze stężenia TSH niż w grupie leczonej tabletkami. Między grupami nie obserwowano natomiast znamiennych różnic w stężeniach fT4 i fT3. W grupie chorych po tyreoidektomii otrzymujących płynną LT4 uzyskano lepszą kontrolę stężeń TSH

TSH (thyroid stimulating hormone) — hormon tyreotropowy; fT3 (free triiodothyronine) — wolna trijodotyronina; fT4 (free thyroxine) — wolna tyroksyna; ZRT — zróżnicowany rak tarczycy; ATA (American Thyroid Association) — Amerykańskie Towarzystwo Tyreologiczne

Podsumowując: wśród chorych na niedoczynność tarczycy stosujących terapię zastępczą LT4 zmiana postaci leku z tabletek na formułę płynną zapewniała lepszą kontrolę stężeń hormonów i stwarzała rzadszą konieczność oznaczania stężenia TSH. Leczenie supresyjne chorych na ZRT płynną LT4 zapewniało lepszą kontrolę stężenia TSH, które u znamiennej większej liczby tych chorych utrzymywało się w zakresach zalecanych przez ATA.

Porównanie skuteczności płynnej postaci lewotyroksyny przyjmowanej w trakcie śniadania lub przed śniadaniem

Wpływ płynnej LT4 przyjmowanej przed śniadaniem na stężenie TSH i hormonów tarczycy oraz jakość życia oceniano w jednym badaniu randomizowanym z grupą kontrolną otrzymującą placebo (RPC, *randomised placebo controlled*) oraz w czterech prospektywnych badaniach

obserwacyjnych, w których uczestniczyło łącznie 1055 chorych [33–37]. Autorzy badania RPC, Cappelli i wsp., 77 nieleczonych dotychczas chorych na niedoczynność tarczycy przydzielili losowo do grupy przyjmującej płynną LT4 lub placebo 30 minut przed śniadaniem albo w trakcie śniadania. Po 6 tygodniach każdej z faz oznaczano stężenia TSH, fT4 i fT3. Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w stężeniach TSH, fT4 i fT3 w surowicy między chorymi przyjmującymi płynną LT4 przed śniadaniem a chorymi stosującymi lek w trakcie posiłku [35].

Pirola i wsp. badaniem objęli 761 chorych na niedoczynność tarczycy, u których osiągnięto eutyreozę dzięki podawaniu płynnej LT4 30 minut przed śniadaniem, a którzy następnie zaczęli przyjmować lek w trakcie śniadania. Autorzy nie stwierdzili różnic w stężeniu

TSH w surowicy między stosowaniem leku w trakcie śniadania a przyjmowaniem go 30 minut przed śniadaniem: $2,61 \pm 1,79$ vs. $2,54 \pm 1,86$ mJ.m./l, $p = 0,455$ [37]. Wyniki pozostałych badań również wykazały dobre wchłanianie płynnej LT4 przyjmowanej podczas śniadania [34, 36]. Przegląd omówionych badań przedstawiono w tabeli 3.

Podsumowując: płynna postać LT4 jest równie skuteczna niezależnie od tego, czy jest stosowana 30 minut przed śniadaniem, czy w trakcie śniadania.

Skuteczność leczenia płynną postacią lewotyroksyny chorych z zaburzeniami wchłaniania

Wyłoniono pięć prospektywnych badań obserwacyjnych oceniających skuteczność działania płynnej

Tabela 3. Porównanie skuteczności płynnej postaci lewotyroksyny (LT4) przyjmowanej przed śniadaniem i w trakcie śniadania

Charakterystyka badania	Pierwszy autor, rok opublikowania	Liczba chorych	Opis badania	Wyniki
Prospektywne	Cappelli i wsp., 2014 [33]	54	Chorym przyjmującym płynną LT4 nieprawidłowo w trakcie śniadania zalecono przyjmowanie leku 30 min przed śniadaniem. Stężenia TSH, fT4 i fT3 oznaczano wstępnie, a następnie po 3 i 6 miesiącach	Po 3 i 6 miesiącach nie stwierdzono znamiennych różnic między stężeniami TSH, fT4 i fT3 podczas przyjmowania płynnej LT4 w trakcie śniadania a ich stężeniami podczas przyjmowania leku 30 min przed śniadaniem. Brak danych dotyczących sposobu odżywiania chorych
Prospektywne	Morelli i wsp., 2016 [34]	61	Chorych przyjmujących płynną LT4 30 min przed śniadaniem przydzielono losowo do grupy przyjmującej lek 10 min przed śniadaniem lub do grupy przyjmującej go w trakcie śniadania. Po 6 tygodniach oznaczono stężenie TSH i oceniono QoL	Stwierdzono równoważność terapeutyczną płynnej LT4 przyjmowanej w trakcie śniadania i 10 min przed śniadaniem. Stężenie TSH było niższe u chorych przyjmujących płynną LT4 30 min przed śniadaniem (brak danych o znamienności różnicy). Między grupami nie odnotowano różnic dotyczących QoL
Prospektywne randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną przyjmującą placebo, przeprowadzone w układzie naprzemiennym	Cappelli i wsp., 2016 [35]	77	Nieleczonych dotychczas chorych na niedoczynność tarczycy przydzielono losowo do jednej z grup otrzymujących płynną LT4 lub placebo 30 min przed śniadaniem albo w trakcie śniadania. Po 6 tygodniach każdej fazy oznaczono stężenia TSH, fT4 i fT3	Nie stwierdzono znamiennych różnic w stężeniach TSH, fT4 i fT3 między chorymi przyjmującymi płynną LT4 30 min przed śniadaniem a chorymi przyjmującymi lek w trakcie śniadania
Prospektywne	Guglielmi i wsp., 2018 [36]	102	U chorych na niedoczynność tarczycy, będących w stanie eutyreozy i przyjmujących płynną LT4 30–60 min przed śniadaniem, ale niezadowolonych z terapii, zmieniono czas przyjmowania leku na w trakcie śniadania. Dane zawarte w kwestionariuszu ThyTSQ oraz stężenia TSH, fT4, fT3, cholesterolu całkowitego i LDL oceniono przed wprowadzeniem zmiany oraz po 3 miesiącach leczenia	Nie stwierdzono znamiennej zmiany w średnich stężeniach TSH, fT4, fT3 i parametrach metabolicznych, a QoL poprawiła się u 66% chorych, $p < 0,01$. Zmiana czasu przyjmowania płynnej LT4 poprawiła QoL u większości chorych, nie wpłynęła natomiast na czynność tarczycy

Tabela 3. Porównanie skuteczności płynnej postaci lewotyroksyny (LT4) przyjmowanej przed śniadaniem i w trakcie śniadania

Charakterystyka badania	Pierwszy autor, rok opublikowania	Liczba chorych	Opis badania	Wyniki
Prospektywne	Pirola i wsp., 2018 [37]	761	Nieleczonym dotychczas chorym na niedoczynność tarczycy zaczęto podawać płynną LT4. Początkowo lek przyjmowali 30 min przed śniadaniem, a po 6–8 tygodniach od osiągnięcia eutyreozы nastąpiła zmiana i chorzy przyjmowali lek w trakcie śniadania. Po 6 miesiącach oznaczono stężenia TSH, fT4 i fT3. Subanalizie poddano grupę 202 chorych przyjmujących równocześnie inne leki (takie jak IPP, suplementy wapnia lub żelaza) albo spożywających na śniadanie produkty zawierające błonnik i mleko sojowe	Nie stwierdzono różnic w stężeniu TSH w surowicy między grupą przyjmującą płynną LT4 w trakcie śniadania a grupą przyjmującą lek 30 min przed śniadaniem ($p = 0,455$). Inne stosowane leki ani dieta również nie wpłynęły na stężenia TSH ($p = 0,732$)

TSH (thyroid stimulating hormone) — hormon tyreotropowy; fT3 (free triiodothyronine) — wolna trijodotyronina; fT4 (free thyroxine) — wolna tyroksyna; LDL (low-density lipoprotein) — lipoproteiny o małej gęstości; QoL (quality of life) — jakość życia; IPP — inhibitory pompy protonowej

LT4 u 117 chorych z zaburzeniami wchłaniania LT4 spowodowanymi stosowaniem leków zaburzających ten proces [inhibitory pompy protonowej (IPP), preparaty wapnia, siarczan żelaza, polipragmazja] oraz jedno prospektywne badanie obserwacyjne oceniające skuteczność płynnej LT4 u 13 chorych z zaburzeniami wchłaniania LT4 powstałymi w następstwie operacji bariatrycznej [38–43]. W trakcie trwania pięciu spośród wspomnianych sześciu badań zmieniono postać leku z tabletek na formułę płynną podawaną tej samej dawce. Uczestników jednego z badań przydzielono losowo do grupy przyjmującej tabletki lub do grupy otrzymującej LT4 w postaci płynnej [42]. Wyniki wszystkich badań ujawniły większą skuteczność płynnej LT4 w porównaniu z tabletkami oraz krótszy czas, w jakim dochodziło do zmniejszenia stężenia TSH w surowicy. Omówione dane zgromadzono w tabeli 4.

Podsumowując: wyniki wszystkich badań wykazały, że stosowanie płynnej LT4 może zapobiec zaburzeniom jej wchłaniania u chorych przyjmujących leki zaburzające ten proces lub poddanych operacji bariatrycznej.

Skuteczność płynnej postaci lewotyroksyny u dzieci

Opublikowano trzy prospektywne badania obserwacyjne poświęcone stosowaniu płynnej LT4 u noworodków z wrodzoną niedoczynnością tarczycy (WNT) [44–46]. U wszystkich wykorzystano LT4 rozpuszczoną w alkoholu. W dwóch badaniach oszacowano zawartość alkoholu w płynnych preparatach LT4: u żadnego noworodka nie stwierdzono stężenia przekraczającego próg ryzyka przyjęty przez *American Academy of Pediatrics*, wynoszący 150 $\mu\text{g/kg mc.}/24 \text{ h}$ [45, 46]. Von Heppe i wsp. przez dwa lata podawali roztwór LT4

28 kolejnym noworodkom z pierwotną WNT i ocenili stężenia TSH, fT4 i fT3 przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie obserwacji. Po dwóch latach przeprowadzili standaryzowane badanie rozwoju (iloraz rozwoju — DQ, skala Griffithsa). Badacze nie utworzyli grupy kontrolnej. Mediana dawki początkowej wyniosła 12,3 $\mu\text{g/kg}$ (zakres 9,8–17,1 $\mu\text{g/kg}$) i po 9 miesiącach zmniejszyła się do około 5 $\mu\text{g/kg}$. U 75% noworodków stężenie TSH osiągnęło wartość prawidłową w ciągu 2 tygodni, a u 7 chorych otrzymujących lek w dawce 10,1 $\mu\text{g/kg}$ nastąpiło to dopiero po czasie, którego mediana wyniosła 2 miesiące. Autorzy badania stwierdzili, że początkowa dawka płynnej LT4 niezbędna do unormowania stężenia TSH nie była mniejsza od dawki powszechnie stosowanych preparatów LT4 w tabletkach. Praktyczne zalety wykorzystania płynnej LT4 to ułatwienie jej podawania i możliwość ustalenia indywidualnej dawki [44].

Cassio i wsp. na podstawie oceny wieku kostnego po urodzeniu wśród 42 kolejnych noworodków z WNT wyłonili dwie grupy: chorych na ciężką ($n = 18$) i umiarkowaną postać ($n = 24$) niedoczynności tarczycy. Następnie losowo przydzielono niemowlęta do grupy otrzymującej LT4 w płynie (grupa 1) lub do grupy, której podawano ją w tabletkach (grupa 2). Testy oceniające czynność tarczycy (TFT, *thyroid function test*) przeprowadzono po 15 i 30 dniach oraz po 3 i 6 miesiącach. Wśród dzieci dotkniętych ciężką postacią WNT po 15 dniach stężenie TSH w surowicy osiągnęło wartość prawidłową u 8 spośród 9 (89%) chorych z grupy 1 i u 5 spośród 9 (56%) chorych z grupy 2. Stężenie fT3 w surowicy było znacznie większe w grupie 1 niż w grupie 2. W obu grupach stężenia fT4 przekraczały górną granicę wartości referencyjnych. W trakcie obser-

Tabela 4. Skuteczność leczenia płynną postacią lewotyroksyny chorych z zaburzeniami wchłaniania

Charakterystyka badania	Pierwszy autor, rok opublikowania	Liczba chorych	Opis badania	Wyniki
Prospektywne	Vita i wsp., 2014 [38]	24	Chorzy na niedoczynność tarczycy stosujący tabletki z LT4 wraz z IPP: 14 chorych poddanych leczeniu zastępczemu, 10 chorych poddanych leczeniu supresyjnemu. Zamieniono postać LT4 na płynną i po 8 oraz 16 tygodniach oznaczono stężenie TSH	Po zastosowaniu płynnej LT4 w grupie poddanej leczeniu zastępczemu stężenie TSH zmniejszyło się znamienne ($p < 0,0001$). W grupie leczonej supresyjnie odsetek stężeń TSH $\leq 0,1$ mJ.m./l wyniósł 74% po zmianie postaci leku vs. 0% przed zmianą ($p < 0,001$). U chorych z zaburzeniami wchłaniania spowodowanymi stosowaniem IPP płynna LT4 była skuteczniejsza od tabletek
Prospektywne	Fallahi i wsp., 2017 [39]	13	Chorzy na niedoczynność tarczycy leczeni tabletkami LT4, u których po operacji bariatrycznej nastąpiła dekompensacja: 13 po RYGB, 3 po BDP. U chorych zamieniono postać leku na płynną LT4 w równoważnej dawce. Stężenie TSH oznaczono po 3 miesiącach od zmiany postaci leku	Po zastosowaniu płynnej LT4 stężenie TSH znamienne zmniejszyło się w grupie po RYGB ($p < 0,001$) w grupie po BPD ($p < 0,01$). Stosowanie płynnej LT4 mogłoby zapobiec zaburzeniom wchłaniania leku po operacjach bariatrycznych
Prospektywne	Benavente i wsp., 2017 [40]	19	U chorych z zaburzeniami wchłaniania spowodowanymi suplementacją wapnia i żelaza zamieniono tabletki LT4 na płynną LT4 w równoważnej dawce. Stężenie TSH oznaczano w trakcie obserwacji trwającej średnio 25 ± 16 tygodni	Stosowanie płynnej LT4 spowodowało obniżenie stężenia TSH w porównaniu z obserwowanym w trakcie leczenia LT4 w formie tabletek ($p < 0,001$) zarówno w grupie przyjmującej preparaty wapnia ($p < 0,001$), jak i w grupie przyjmującej preparaty żelaza ($p < 0,001$)
Prospektywne	Vita i wsp., 2017 [41]	11	Chorzy z zaburzeniami wchłaniania spowodowanymi polipragmazją, poddani leczeniu zastępczemu lub supresyjnemu tabletkami LT4. Po zmianie postaci leku na płynną LT4 oznaczono stężenie TSH dwukrotnie co 8 tygodni	Stosowanie płynnej LT4 zmniejszyło stężenie TSH w grupie poddanej terapii zastępczej ($p = 0,002$) oraz w grupie poddanej terapii supresyjnej ($p < 0,0001$). U chorych z zaburzeniami wchłaniania spowodowanymi polipragmazją płynna LT4 była skuteczniejsza niż LT4 w formie tabletek
Prospektywne	Ribichini i wsp., 2017 [42]	43	Analizowano dwie grupy chorych: grupa A ($n = 28$) — chorzy HP (+), grupa B ($n = 15$) — chorzy z objawami dyspeptycznymi bez zmian w żołądku w badaniu endoskopowym. Chorych przydzielono losowo do grupy otrzymującej LT4 w formie tabletki lub do grupy otrzymującej płynną LT4, po czym leczono ich przez 6–9 miesięcy	W grupie A stosowanie płynnej LT4 obniżyło stężenie TSH bardziej niż przyjmowanie leku w formie tabletek ($p = 0,029$), a po 3 miesiącach leczenia stężenia TSH były bardziej jednorodne ($p = 0,025$). W 9. miesiącu leczenia tabletkami LT4 średnie stężenia TSH były niższe ($p = 0,006$). W grupie B nie odnotowano różnic. Płynna LT4 była skuteczniejsza od tabletek u chorych HP (+), zjawiska tego nie obserwowano jednak u chorych z prawidłowym obrazem endoskopowym żołądka
Prospektywne	Benavente i wsp., 2019 [43]	20	20 chorych z niedoczynnością tarczycy i zaburzeniami wchłaniania LT4 spowodowanymi działaniem leków (nie wymieniono nazw leków) oraz 23 chorych na niedoczynność tarczycy niestosujących leków zaburzających wchłanianie LT4. Badani przyjmowali LT4 w formie tabletek przez 14 miesięcy, płynną LT4 przez 9 miesięcy i miękkie kapsułki żelowe przez 10 miesięcy. Stężenie TSH oznaczano po każdej fazie leczenia	U 20 chorych z niedoczynnością tarczycy i z zaburzeniami wchłaniania LT4 spowodowanymi działaniem leków stężenia TSH były niższe podczas stosowania LT4 w płynie lub w miękkich kapsułkach żelowych niż podczas leczenia tabletkami LT4 ($p < 0,0001$). W tej grupie chorych skuteczność LT4 w płynie lub miękkich kapsułkach żelowych była większa

TSH (thyroid stimulating hormone) — hormon tyreotropowy; IPP — inhibitory pompy protonowej; HP — *Helicobacter pylori*; RYGB (Roux-en-Y gastric bypass) — operacja ominięcia żołądkowo-jelitowego na pętli Roux; BPD (biliary pancreatic diversion) — wyłączenie żółciowo-trzustkowe

wacji okazało się, że w grupie 1 było więcej niemowląt z supresją TSH niż w grupie 2: 44 vs. 15%, $p = 0,037$. Wśród chorych na umiarkowaną lub łagodną postać WNT nie stwierdzono znamiennych różnic w stężeniach TSH, fT3 i fT4 między grupami. Między dziećmi z obu grup nie obserwowano również różnic w częstości występowania objawów choroby serca w zapisie EKG ani w wynikach oceny ilorazu rozwoju. Zdaniem autorów tego badania płynna LT4 nie jest całkowicie równoważna biologicznie z lekiem w postaci tabletek [45]. W podobnym badaniu Peroni i wsp. przydzielili 78 noworodków z WNT do grupy otrzymującej płynną LT4 (grupa A, $n = 39$) lub do grupy przyjmującej LT4 w tabletkach (grupa B, $n = 39$). Stężenia TSH i fT4 oceniano wyjściowo oraz w pierwszym roku leczenia. Badanie DQ (w skali Griffithsa) przeprowadzono w 12. miesiącu życia. Po 7–10 dniach leczenia stężenia TSH osiągnęły wartość prawidłową u 87% chorych z grupy A i u 82% chorych z grupy B. Po 7–10 dniach oraz po 6–8 miesiącach stężenia TSH były w grupie A znacznie mniejsze niż w grupie B i wyniosły odpowiednio: 3,63 vs. 5,74 mJ.m./l, $p = 0,05$ oraz 1,52 vs. 3,31 mJ.m./l, $p = 0,043$. Odsetek chorych z odnotowaną w trakcie obserwacji supresją TSH ($< 0,4$ mJ.m./l) był większy w grupie A niż w grupie B i wyniósł odpowiednio: 26% i 43% vs. 10% i 18%. Ryzyko przedawkowania LT4 wiązało się z nasileniem przebiegu WNT: wśród leczonych płynną LT4 supresję TSH obserwowano u 54% niemowląt z łagodną postacią choroby w porównaniu z 15% niemowląt z jej ciężką postacią. Między grupami nie stwierdzono różnic w dawkach LT4 ani stężeniach fT4. Średnie wyniki DQ były prawidłowe u wszystkich chorych. Autorzy uznali, że tendencja do występowania supresji TSH w trakcie leczenia płynną LT4 może być następstwem lepszego wchłaniania tej postaci leku w porównaniu z wchłanianiem tabletek [46].

Podsumowując: u niemowląt nie wykazano równowagi biologicznej między postacią płynną LT4 a lekiem w tabletkach: płynna LT4 wchłania się lepiej, co zwiększa ryzyko przedawkowania leku i nakazuje częstą kontrolę czynności tarczycy. Płynna formuła LT4 ułatwia leczenie, a nowy preparat niweluje obawy związane z zawartością alkoholu.

Skuteczność płynnej postaci lewotyroksyny u kobiet w ciąży

Opublikowano wyniki pojedynczego badania retrospektywnego, podczas którego porównano skuteczność działania LT4 w postaci płynnej z lekiem podawanym w formie tabletek u kobiet w ciąży [47].

Cappelli i wsp. badaniem objęli 31 ciężarnych kobiet z niedoczynnością tarczycy, które w latach 2012–2014 urodziły w miejscowym szpitalu i spełniły następujące kryteria włączenia do badania: stężenia TSH i fT4

oznaczono na 3 miesiące przed ciążą i dla TSH wyniosło ono $< 2,5$ mJ.m./l, po czym stężenia TSH i fT4 oznaczano w 12. tygodniu ciąży i w każdym kolejnym miesiącu. Wśród badanych 14 kobiet stosowało płynną LT4, a 17 kobiet — LT4 w postaci tabletek. Zwiększenie dawki LT4 było konieczne u 8 spośród 31 chorych: u 7 spośród 17 (41,2%) przyjmujących tabletki i u 1 na 14 (7,1%) przyjmujących płynną LT4, $p = 0,038$. Stopień zwiększenia dawki leku był mniejszy w grupie otrzymującej płynną LT4: $52,9 \pm 19,5$ vs. $67,5 \pm 19,2$ $\mu\text{g}/24$ h. Analiza regresji logistycznej wykazała, że leczenie tabletkami było jedynym czynnikiem przepowiadającym zwiększenie dawki LT4. Autorzy stwierdzili, że kobiety stosujące przed zajściem w ciążę terapię zastępczą optymalnymi dawkami LT4 przyjmowanymi w postaci tabletek częściej wymagały zwiększenia dawki leku niż kobiety przyjmujące LT4 w postaci płynnej.

Podsumowując: niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań z udziałem ciężarnych, wydaje się jednak, że w tej grupie chorych stosowanie LT4 w postaci płynnej jest bezpieczniejsze, zwłaszcza jeśli wykorzystuje się nie alkoholowy, lecz wodny roztwór LT4.

Skuteczność płynnej postaci lewotyroksyny u osób w podeszłym wieku

Opublikowano wyniki dwóch badań porównujących działanie LT4 w postaci płynnej z lekiem w formie tabletek wśród osób w podeszłym wieku, często obciążonych chorobami współistniejącymi, u których polipragmazja może zaburzać wchłanianie LT4.

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym Cappelli i wsp. porównali następstwa leczenia płynną LT4 z terapią w formie tabletek w grupie 417 osób w wieku ≥ 65 lat (średnia 71 lat) z niedoczynnością tarczycy. Wśród nich 299 chorych stosowało tabletki, a 118 badanych — płynną LT4. Grupy nie różniły się między sobą pod względem cech antropometrycznych, poza nieco większą wartością wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) w grupie przyjmującej płynną LT4 ($p = 0,051$). Chorych obserwowano przez 5 lat, co roku oceniając TFT. W trakcie 5-letniej obserwacji między grupami nie stwierdzono znamiennej różnicy w łącznej częstości występowania subklinicznej i jawnej niedoczynności tarczycy — dla przyjmujących LT4 w płynie lub tabletkach wyniosła ona odpowiednio 2,5 vs. 4,3%, $p = 0,335$. Wykazano natomiast znamiennej różnicę w łącznej częstości wystąpienia subklinicznej i jawnej, jatrogennej nadczynności tarczycy (*thyreotoxicosis facticia*), wynoszącą wśród leczonych LT4 w płynie lub w tabletkach odpowiednio 4,2 vs. 23%, $p < 0,0001$. Analiza regresji logistycznej ujawniła, że ryzyko przedawkowania stwarzało jedynie leczenie tabletkami LT4 [OR: 2,354 (95% CI: 1,136–4,827), $p = 0,021$]. Zdaniem autorów u osób w podeszłym wieku z niedoczynnością tarczycy

stosowanie płynnej LT4 zapewniało większą stabilność stężeń hormonów tarczycy niż podawanie leku w formie tabletek [48].

W drugim z badań Morini i wsp. prospektywnie ocenili 50 kobiet z niedoczynnością tarczycy, będących po menopauzie (mediana wieku 71 lat) i przyjmujących LT4 w formie tabletek, a po 6–8 godzinach suplementację węglanem wapnia. U niektórych chorych zmieniono postać leku (grupa I) na płynną ($n = 9$) lub na miękkie kapsułki żelowe ($n = 7$), podczas gdy pozostałe 34 badane nadal stosowały tabletki (grupa II). Zachowano schemat dawkowania węglanu wapnia. Po trzech miesiącach w grupie I stwierdzono znamienne zmniejszenie stężenia TSH w surowicy ($1,23 \pm 0,49$ vs. $1,8 \pm 0,37$ mJ.m./l, $p < 0,01$) oraz glikemii na czczo ($80,7 \pm 7,9$ vs. $83,4 \pm 6,3$ mg/dl, $p < 0,05$), a także nieznamienne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego oraz wartości rozkurczowego i skurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Natomiast w grupie II odnotowano nieznamienne zwiększenie stężenia TSH, wartości glikemii na czczo, stężenia cholesterolu całkowitego oraz wartości skurczowego ciśnienia tętniczego. Zwiększyła się również wartość ciśnienia rozkurczowego, a różnica w stosunku do wartości wyjściowej była na granicy znamienności [49].

Podsumowując: stosowanie płynnej LT4 u osób w podeszłym wieku jest bezpieczne, zapewnia przy tym lepszą kliniczną i hormonalną kontrolę niedoczynności tarczycy.

Opisy przypadków skuteczności stosowania płynnej postaci lewotyroksyny w rzadko występujących stanach klinicznych

Nietolerancja laktozy

Fallahi i wsp. przedstawili wyniki leczenia LT4 pięciu chorych z nietolerancją laktozy — dobrze znaną przyczyną zaburzeń wchłaniania LT4 [50]. Wśród badanych czterech pacjentów stosowało terapię zastępczą LT4 w powodu pierwotnej niedoczynności tarczycy, a jeden chory terapię supresyjną z powodu ZRT. U wszystkich przyjmujących LT4 w formie tabletek zawierających laktozę nastąpiło zaostrzenie przebiegu choroby mimo stopniowego zwiększania dawki. Zamiana tabletek na płynną formę LT4 w równoważnej dawce pozwoliła na osiągnięcie docelowego stężenia TSH w ciągu 1–2 miesięcy. Po przywróceniu stanu eutyreozy dzięki stosowaniu płynnej postaci LT4 trzem spośród czterech chorych na niedoczynność tarczycy ponownie podano tabletkę zawierającą LT4 i kolejny raz zaobserwowano wzrost stężenia TSH powyżej górnej granicy normy. Płynna postać LT4 pozbawiona laktozy skutecznie normalizowała stężenie TSH u chorych na niedoczynność

tarczycy i umożliwiła osiągnięcie supresji TSH u chorego na ZRT. Nie podjęto jednak żadnych prób leczenia chorych tabletkami LT4 pozbawionymi laktozy [51].

Marskość wątroby

Benvenga i wsp. opisali przypadek kobiety z niedoczynnością tarczycy przez długi czas skutecznie leczonej LT4 w formie tabletek, u której nastąpiło zaostrzenie przebiegu choroby wkrótce po rozpoznaniu marskości wątroby wywołanej przez zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C. Zamieniono postać leku na płynną LT4 w równoważnej dawce i po dwóch miesiącach uzyskano prawidłowe wyniki TFT. Aby wykluczyć możliwość przypadkowej poprawy, powrócono do zastosowania tabletek, po czym stężenia TSH ponownie odbiegały od normy. Zdaniem autorów w niniejszym przypadku, u chorej z marskością wątroby zastosowanie płynnej postaci LT4 okazało się skuteczniejsze od terapii w postaci tabletek z uwagi na poprawę wchłaniania leku w jelitach [52].

Niedoczynność tarczycy pochodzenia centralnego

Benvenga i wsp. badaniem objęli 13 chorych na izolowaną postać niedoczynności tarczycy pochodzenia centralnego, u których LT4 w postaci tabletek zamieniono na lek w formie płynnej lub miękkich kapsułek żelowych. U 6 chorych stężenie fT4 w surowicy było niewielkie mimo stosowania właściwych dawek LT4 w tabletkach (średnio $1,51 \mu\text{g/kg mc./24 h}$), a u pozostałych 7 badanych było ono prawidłowe, ale pacjenci opowiadali się za zmianą leczenia. Po zamianie tabletek na płynną formę LT4 w równoważnej dawce stężenie fT4 w surowicy znamienne zwiększyło się u wszystkich badanych, a w pierwszej grupie chorych osiągnęło wartości prawidłowe. Autorzy uznali, że profil farmakokinetyczny płynnej LT4 lub miękkich kapsułek żelowych jest korzystniejszy od profilu tabletek, dzięki czemu mogą być one skuteczne w terapii odpornej na leczenie niedoczynności tarczycy pochodzenia centralnego [53].

Chorzy żywieni dojelitowo

Pirola i wsp. badaniem objęli 20 chorych na raka krtani, którzy po przebytej radykalnej laryngektomii i tyreoidektomii byli żywieni przez zgłębnik nosowo-jelitowy. Wyróżniono wśród nich dwie grupy: chorych przyjmujących LT4 w formie pokruszonych tabletek, stosowanych 30 minut przed lub po podaniu pokarmu, oraz chorych leczonych płynną LT4 podawaną przez zgłębnik nosowo-jelitowy wraz z pokarmem. Między grupami nie stwierdzono różnic w wynikach TFT, a pielęgniarki przyznały, że podawanie chorym płynnej LT4 jest prostsze. Spośród 13 pielęgniarek 12 uznało podawanie płynnej LT4 za doskonałe, zaś 10 źle oceniło podawanie LT4 w formie tabletek [54].

Omówienie

Poszukiwania nowych doustnych postaci LT4 są prowadzone głównie z powodu nieprzestrzegania przez chorych zaleceń terapeutycznych oraz zaburzeń wchłaniania leku. Około 17–40% chorych na niedoczynność tarczycy nie przestrzega zaleceń lekarzy i odsetek ten zwiększa się, przy czym zgłaszane wskaźniki różnią się w zależności od tego, czy analizowane dane pochodzą z baz ośrodków opieki medycznej, czy z kwestionariuszy wypełnianych przez chorych [55, 56]. Powody niestosowania się do zaleceń lekarskich bywają różne, a problem ten dotyczy 50% spośród wszystkich chorych przewlekłe. W przypadku LT4 dodatkowym utrudnieniem jest konieczność przyjmowania tabletek na czczo, 30–60 minut przed śniadaniem, lub po trzech godzinach od spożycia ostatniego posiłku. Głównymi przyczynami zaburzonego wchłaniania LT4 w formie tabletek są niedokwaśność żołądka wywołana zazwyczaj zmianami zapalnymi, m.in. zakażeniem *Helicobacter pylori* rozpoznawanym u 48% osób na świecie [57], a także stosowaniem niektórych leków, w tym powszechnie przepisywanych IPP. Wyrównanie funkcji tarczycy u chorych z wyżej wymienionymi zaburzeniami wchłaniania można ewentualnie uzyskać poprzez zwiększenie dawki LT4 o 37% [18], ale ustąpienie choroby zapalnej lub odstawienie IPP stwarza ryzyko przedawkowania LT4.

W przyszłości ważnymi powodami zaburzeń wchłaniania LT4 mogą stać się ogólnoswiatowa epidemia otyłości i coraz częstsze wykonywanie operacji bariatrycznych. Podczas badania przeprowadzonego w 2019 r. we Włoszech wykazano, że endokrynolodzy chętniej sięgają po płynną LT4 w określonych sytuacjach klinicznych, takich jak upośledzenie wchłaniania, stosowanie leków zaburzających wchłanianie lub niemożność przyjmowania leku na czczo [58]. Wnioski nasuwające się z niniejszego przeglądu potwierdziły, że podawanie LT4 w postaci płynnej pozwoliło na przewyciężenie zaburzeń wchłaniania wywołanego lekami i suplementami, w tym polipragmazją, stosowaniem IPP, suplementów żelaza i wapnia, a także przebytymi operacjami bariatrycznymi.

Większość pielęgniarek bardzo korzystnie oceniła również podawanie płynnej LT4 przez zgłębnik nosowo-jelitowy chorym żywionym dojelitowo, bez konieczności przerywania karmienia. Zachęca to do stosowania w przyszłości płynnej LT4 u chorych będących w stanach krytycznych.

Niedawno opublikowano wyniki dwóch metaanaliz, potwierdzające skuteczność działania płynnej LT4 u chorych z różnymi zaburzeniami wchłaniania. Virili i wsp. stwierdzili, że ogólna średnia różnic w stężeniu TSH, odnotowana po zamianie tabletek zawierających LT4 na płynną formę leku, wyniosła

4,23 mJ.m/l (95% CI: 3,69–4,77, $p < 0,0001$) [59]. Laurent i wsp. przedstawili podobne wyniki uzyskane w dwóch grupach chorych z zaburzeniami wchłaniania: poddanych terapii zastępczej lub supresyjnej [24]. Niniejszy przegląd potwierdził korzystniejsze właściwości farmakokinetyczne płynnej LT4 w porównaniu z lekiem w postaci tabletek również u chorych bez zaburzeń wchłaniania: chorzy stosujący terapię zastępczą lub supresyjną, u których tabletki zamieniono na płynną LT4 w równoważnej dawce, uzyskiwali lepsze wyniki TFT i wymagali rzadszych oznaczeń stężenia TSH. Co ważne, w grupie chorych na ZRT uzyskane stężenia TSH były lepiej dostosowane do wartości referencyjnych przyjętych przez ATA. Dzięki pominięciu żołądkowej fazy wchłaniania płynna LT4 przyjmowana przed śniadaniem lub w jego trakcie okazała się równie skuteczna, co wykazano w pięciu badaniach przeprowadzonych z udziałem 1055 chorych. Autorzy niektórych doniesień nie opisali jednak dokładnie składników śniadania.

Jakość życia chorych oceniono w dwóch badaniach, a ich wyniki okazały się sprzeczne. Po uwzględnieniu szczególnych populacji chorych na niedoczynność tarczycy potwierdzono skuteczność płynnej LT4 i łatwość jej podawania noworodkom z wrodzoną niedoczynnością tarczycy. W porównaniu z leczeniem tabletkami skuteczniej i szybciej przywracała ona prawidłowe stężenie TSH w surowicy, ale podczas dwóch badań zahamowała wydzielanie TSH u większego odsetka noworodków. Obserwacja ta wskazuje na konieczność ponownego przeanalizowania dawek LT4 ustalonych wcześniej dla noworodków oraz starannego monitorowania w trakcie leczenia płynną LT4. Zawartość alkoholu w niektórych preparatach płynnych uznano za bezpieczną, a w opublikowanych w 2014 r. wytycznych *European Society of Pediatric Endocrinology* pozwolono na ich stosowanie u dzieci [60]. Nowa postać preparatu płynnego, Tirosint SOL, nie stwarza nawet takiego hipotetycznego ryzyka, ponieważ jest roztworem wodnym, a nie alkoholowym.

Niewielką grupę ciężarnych oceniono zaledwie w jednym badaniu retrospektywnym, konieczne jest zatem przeprowadzenie dalszych obserwacji. Kobiety ciężarne, powszechnie stosujące suplementy żelaza i cechujące się zwolnioną perystaltyką jelit z uwagi na zwiększone stężenie progesteronu, wydają się grupą o znakomitych wskazaniach do leczenia płynną LT4.

Płynna forma LT4 okazała się skuteczna i bezpieczna również u osób w podeszłym wieku, często narażonych na polipragmazję i zaburzenia wchłaniania jelitowego. Wprawdzie lepsze wchłanianie płynnej LT4 może stwarzać ryzyko jej przedawkowania, ale na podstawie 5-letniej obserwacji 417 chorych w podeszłym wieku Capelli i wsp. stwierdzili, że ryzyko to jest znamienne mniejsze podczas leczenia płynną LT4 w porównaniu ze stosowaniem leku w formie tabletek.

Przedstawione dane wskazują, że płynna postać LT4 (preparat Tirosint SOL) jest obiecującą formą leku nie tylko dla chorych z zaburzeniami wchłaniania LT4 oraz w innych szczególnych populacjach, ale także w codziennej praktyce klinicznej, gdy tempo życia nie pozwala odczekać 30 minut ze spożyciem śniadania lub wypiciem filiżanki kawy. Omówione badania nie są jednak wolne od pewnych ograniczeń, takich jak niewielka liczba uczestników (zwłaszcza pacjentów z zaburzeniami wchłaniania) i ich niejednorodność. Ponadto przeprowadzono zaledwie jedno RCT, brakuje też badań wieloośrodkowych. Co więcej, podczas wszystkich badań oceniano działanie alkoholowego roztworu LT4, konieczne jest zatem podjęcie dalszych badań z użyciem nowego preparatu zawierającego roztwór wodny leku.

Wnioski

Płynna postać lewotyroksyny (preparat Tirosint SOL) może być wykorzystywana w terapii uzupełniającej u chorych na niedoczynność tarczycy oraz w terapii supresyjnej u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy. Płynna LT4 wykazała skuteczność niezależnie od tego, czy lek przyjmowano 30 minut przed śniadaniem, czy w jego trakcie. Stosowanie LT4 w formie płynnej może przynieść szczególną korzyść chorym na niedoczynność tarczycy, u których występują zaburzenia wchłaniania wywołane przez rozmaite składniki diety, leki, choroby układu pokarmowego lub przebyte operacje bariatryczne. Tirosint SOL może być bezpiecznym i skutecznym lekiem u dzieci i osób w podeszłym wieku, a prawdopodobnie również u kobiet ciężarnych.